

ты (CD45RA⁺) и клетки-продуценты иммуноглобулинов — IgM и IgG. Макрофаги (ED1⁺) располагались диффузно по всей паренхиме долек тимуса, а В-лимфоциты и плазмобласты располагались преимущественно в периваскулярных пространствах. По сравнению с группой токсического гепатита, несколько увеличилось количество клеток-продуцентов IgM и IgG, а также уменьшилась популяция клеток-продуцентов С3-фракции комплемента. Соотношение CD3⁺/ED1⁺/CD45RA⁺ оказалось равным 3,1 : 1,2 : 1,0 (при токсическом гепатите — 3,8 : 2,0 : 1,0 и в контроле — 20,0 : 2,5 : 1,0). Апоптотный индекс оказался достаточно высоким и составил (27,0±3,0) %.

Таким образом, если гистологическое исследование выявило преимущественно дисциркуляторные нарушения в тимусе, а также идентифицировало стадию акцидентальной трансформации, то иммуногистохимическое исследование позволило обнаружить существенные особенности отдельных популяций иммунных клеток тимуса. Показано, что при использовании гептрала в группе токсического гепатита в тимусе, несмотря на обеднение железы лимфоцитами, значительно повышается, даже по сравнению с контролем, соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, усиливается макрофагальная реакция и увели-

чивается популяция клеток-продуцентов иммуноглобулинов М и G, тогда как клетки, экспрессирующие рецепторы к С3-фракции комплемента, встречаются в единичных экземплярах. Локализация плазмобластов свидетельствует в пользу их гематогенного происхождения.

Выводы

Введение животным гепатопротектора гептрала на фоне острого токсического гепатита при выраженном дисбалансе основных звеньев иммунитета способствует снижению С3-фракции комплемента, увеличению количества Т-хелперов, повышению хелперно-супрессорного индекса, увеличению количества плазмочитов и приближению апоптотного индекса к нормальному состоянию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Клінічна імунологія* / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І. М. Годзієва. — Одеса : ОДМУ, 2000. — 384 с.
2. *Иммунотомулирующие свойства гепатопротекторов растительного происхождения при комбинированном применении с преднизолоном на модели токсического гепатита* / А. И. Венгеровский, Л. М. Огородова, Т. В. Перевозчикова [и др.] // *Растительные ресурсы*. — 2004. — Т. 40, № 2. — С. 107-114.
3. *Дрогозов С. М. Гепатопротекторы — сегодня и завтра в Украине (В помощь врачу, провизору) : методические указания* / С. М. Дрогозов. — 2003. — 12 с.

4. *Ивашкин В. Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя* / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 4-8.

5. *Клинико-биохимические особенности токсического гепатита, вызванного отравлениями суррогатами алкоголя* / Д. И. Федосеев, И. И. Коханович, М. М. Сачек [и др.] // *Медицинская панорама*. — 2008. — № 5. — С. 44-46.

6. *Коррекция гепатотоксического действия антибиотиков мукозапротекторами на основе лекарственных растений* / Л. А. Кумышева, С. А. Коростылев, С. Д. Марченко, Р. У. Хабриев // *Фармация*. — 2008. — № 8. — С. 32-34.

7. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте* / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К. : Вища школа, 1983. — 383 с.

8. *Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии* / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 2002. — 238 с.

9. *Ивановская Т. Е. Структура тимуса и иммунный статус патологического процесса* / Т. Е. Ивановская, Л. П. Катосанова // *Архив патологии*. — 1986. — № 2. — С. 3-9.

10. *Хлыстова З. С. Становление системы иммуногенеза плода человека* / З. С. Хлыстова. — М. : Медицина, 1987. — 255 с.

11. *Фильченко А. А. Апоптоз и рак* / А. А. Фильченко, Р. С. Стойка. — К., 1999. — 152 с.

12. *Thymic nurse cells are sites of thymocyte apoptosis* / L. K. Aguilar, E. Aguilar-Cordova, J. Jr. Cartwright, J. W. Belmont // *Journal of immunology*. — 1994. — Vol. 152, N 6. — P. 2645-2651.

УДК 615.217.2;615.212.314

О. Є. Ядловський

ВПЛИВ КЕТОРОЛАКУ НА РІВЕНЬ МОНОАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», Київ

Лікування больових синдромів є одним із важливих завдань сучасної медицини [1; 3; 7]. Для лікування болю використовують багато методів, але

одне з центральних місць посідає фармакотерапія. При фармакотерапії болю використовується широкий спектр лікарських засобів (наркотичні

аналгетики, нестероїдні протизапальні засоби, ненаркотичні аналгетики й інші препарати, що безпосередньо не призначені для лікування болю, але



ефективні при певних видах болювого синдрому) [5; 10]. Однак сьогодні проблема знеболювання остаточно не розв'язана через недостатню ефективність і безпеку існуючих аналгетичних засобів. Одним із шляхів оптимізації фармакотерапії є поглиблене вивчення фармакодинамічних властивостей відомих аналгетиків, оскільки така інформація дає можливість застосувати їх ефективніше та безпечніше, тому у різних наукових центрах медичного профілю світу ведуться фундаментальні дослідження у даному напрямку [5; 10].

У ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України» проводяться комплексні наукові дослідження з вивчення механізмів дії знеболювальних препаратів. Із даних літератури відомо, що катехоламінергічні механізми беруть участь у формуванні реакції на біль і належать до ендогенних антиноцицептивних систем [2; 4; 8]. Описано участь катехоламінергічних систем у формуванні перцептуального та центрального компонентів болювої реакції при термічній та електричній ноцицептивній стимуляції, механізмах опіоїдної й акупунктурної анальгезії [9]. У даних, отриманих нами раніше методом фармакологічного аналізу, було показано здатність модуляторів адренергічної системи на різному рівні модулювати ан-

тиноцицептивний ефект кеторолаку. Саме тому метою дослідження було вивчення впливу кеторолаку на рівень моноамінів у тканинах головного мозку.

Матеріали та методи дослідження

Фармакологічний аналіз участі моноамінергічних систем у дії кеторолаку був здійснений у досліді на білих щурах-самцях масою відповідно (120 ± 10) г розведення віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». У досліді використовувалася субстанція кеторолаку ФФ «Здоров'я» (Харків, Україна).

Вивчення впливу кеторолаку на вміст моноамінів (норадреналін, дофамін, серотонін) у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів проводили як на інтактних щодо болю, так і на тваринах з експериментальним болювим синдромом (контроль). Використовувалися моделі ноцицептивної стимуляції — периферична мононейропатія [11] і болювий синдром при запаленні, спричинений субплантарним уведенням 0,1 мл 10%-го розчину каоліну [12]. Вміст моноамінів у головному мозку визначали хроматографічно. Кеторолак вводився внутрішньошлунково дозою 30 мг/кг. Як розчинник використовували воду дистильовану. Контрольна та дослідна групи отримували перорально роз-

чинник. Досліди проводилися на максимумі аналгетичної дії — на 4-ту добу після оперативної дії (периферична мононейропатія) та через 24 год після ін'єкції каоліну. Кеторолак вводився тричі: за 1 год, через 4 та 24 год після введення флогогенного агента (болювий синдром запального генезу). Через 1 год після останнього введення тварин піддавали декапітації, виділяли тканину головної кори великих півкуль у ділянці соматосенсорної зони та гіпоталамуса і досліджували вміст моноамінів. На моделі периферичної мононейропатії аналгетики вводилися за 1 год і через 4, 24, 48, 72 та 96 год. Через 1 год після останнього введення тварин піддавали декапітації, виділяли тканину головної кори великих півкуль у ділянці соматосенсорної зони та гіпоталамуса і досліджували вміст моноамінів.

Вивчення антиноцицептивного ефекту проводили через 4 доби (периферична мононейропатія) [11] та через 24 год після введення флогогенного агента (Randall et Sellitto) [12].

Статистичну обробку проводили за [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані експериментальні дані наведено у табл. 1–3.

Вивчення рівня біогенних амінів у корі головного мозку та

Таблиця 1

Вміст моноамінів у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів з болювим синдромом запального генезу (З) при дії кеторолаку, М±m

Група тварин	Вміст моноамінів, мкг/г сирової тканини, n=5					
	Кора головного мозку			Гіпоталамус		
	норадреналін	дофамін	серотонін	норадреналін	дофамін	серотонін
Інтактні щури	0,4226± ±0,0697	0±0	0,1622± ±0,0421	1,4082± ±0,1789	1,8090± ±0,4606	0,5854± ±0,1566
Кеторолак	0,4234± 0,0249	0±0	0,1763± ±0,0408	1,8146± ±0,1187	1,3573± ±0,3173	0,3137± ±0,0988
% до інтактних	+1,8 %	0 %	+10,1	+28,8	-24,9	-46,4
З + розчинник (контроль)	0,2370± ±0,0272*	0,1605± ±0,0355**	0,0497± ±0,0092	0,9585± ±0,1546**	1,1807± ±0,1750	0±0
% змін порівняно з інтактними	-45,4	+100	-69,7	-0,32	-34,4	-100
З + кеторолак	1,6900± ±0,0110*	0,4270± ±0,0896*	0,1420± ±0,0160*	1,0010± ±0,3030	0,5000± ±0,1154	0±0
% змін порівняно з інтактними	+302,4	+100	-12,3	-28,5	-72,2	-100
% змін порівняно з контролем	+634,7	+162,5	+189,7	+5,2	-57,6	0

Примітка. * — P<0,05; ** — P<0,01.



Вміст моноамінів у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів з периферичною мононейропатією (ПМ) при дії кеторолаку, М±m

Група тварин	Вміст моноамінів, мкг/г сирової тканини, n=5					
	Кора головного мозку			Гіпоталамус		
	норадреналін	дофамін	серотонін	норадреналін	дофамін	серотонін
Інтактні щури	0,4226± ±0,0697	0±0	0,1622± ±0,0421	1,4082± ±0,1789	1,8090± ±0,4606	0,5854± ±0,1566
Кеторолак	0,4234± ±0,0249	0±0	0,1763± ±0,0408	1,8146± ±0,1187	1,3573± ±0,3173	0,3137± ±0,0988
% до інтактних	+1,8 %	0 %	+10,1	+28,8	-24,9	-46,4
ПМ + розчинник (контроль)	1,4388± ±0,0532*	0,0558± 0,0202*	0,0332± ±0,0048*	2,3140± ±0,1098*	1,7345± ±0,4043	0,0896± ±0,0242*
% змін порівняно з інтактними	+240,3	+100	-76,9	+65,3	-0,38	-84,6
ПМ + кеторолак	1,4915± ±0,0855*	0±0*	0±0*	2,5080± ±0,0760*	1,5307± ±0,9980	0,0882± ±0,0106*
% змін порівняно з інтактними	+254,7	+100	-100	+78,5	-15,4	-84,7
% змін порівняно з контролем	+4,1	-100	0	+8,6	-11,5	-0,8

Примітка. У табл. 2 і 3: * — P<0,05.

гіпоталамуса щурів показало, що в інтактних тварин рівень норадреналіну та серотоніну становить (0,4226±0,0697) і (0,1622±0,0421) мкг/г сирової тканини відповідно. Дофамін у корі головного мозку не виявляється. У гіпоталамусі вміст норадреналіну, дофаміну та серотоніну виявляється на рівні (1,4082±0,1789), (1,8090±0,4606) і (0,5854±0,1566) мкг/г.

Уведення інтактним тваринам аналгетика, що вивчається, не супроводжувалося вірогідними змінами вмісту біогенних амінів у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів (див. табл. 1–2). Однак умови експерименту не дозволяють зробити однозначного висновку про відсутність реакції моноамінергічних систем на введення препаратів, тому що відсутність змін абсолютних величин може спостерігатися на фоні активації процесів обороту нейромедіаторів.

При хронічній мононейропатії рівні біогенних амінів у корі головного мозку та гіпоталамусі зазнають значних змін. Так, у корі головного мозку істотно зростає вміст норадреналіну (на 240,3 %). Порівняно з інтактними тваринами, реєструється дофамін, знижується рівень серотоніну на 76,9 %. Менш виражені зміни вмісту моноамінів у гіпоталамусі, де реєструється зростання рівня

Аналгезуюча активність кеторолаку у щурів на моделях ноцицептивної стимуляції, М±m

Показники	Розчинник, n=6	Кеторолак, n=5
Периферична мононейропатія Вираженість больового синдрому, бали Процент зміни до контролю	2,66±0,22 —	2,10±0,12 -21,1*
Randall et Sellitto До введення Через 1 год після введення Процент зміни до контролю	4,85±0,48 4,75±0,25 -2,06	5,38±0,12 8,25±1,36 +55,50*

норадреналіну (на 65,3 %) і зниження рівня серотоніну (на 84,6 %). Рівень дофаміну практично не відрізняється від такого, що виявляється в інтактних тварин. Отримані дані свідчать про роль центральних моноамінергічних механізмів у патогенезі больового синдрому при периферичній мононейропатії.

Введення тваринам із периферичною мононейропатією кеторолаку не виявляє позитивної нормалізуючої дії на рівень нейромедіаторів як у корі головного мозку, так і у гіпоталамусі щурів з периферичною мононейропатією.

Таким чином, рівні моноамінів у тварин із хронічним больовим синдромом при периферичній мононейропатії, у цілому, не змінюються при дії ненаркотичного аналгетика, незважаючи на виражену знеболювальну дію при даній патології.

У тварин із больовим синдромом запального генезу спостерігається вірогідне (на 45,4 %) зниження вмісту норадреналіну у корі головного мозку та виявляється тенденція до зниження норадреналіну, дофаміну у гіпоталамусі. Звертає на себе увагу також різке (на 69,7 %) зниження серотоніну у корі головного мозку та гіпоталамусі, де даний нейромедіатор майже не виявляється. Кеторолак практично не впливає на рівні норадреналіну та дофаміну у корі головного мозку, що змінюються при болю, та нормалізує вміст серотоніну. Одночасно використання кеторолаку у щурів із запаленням нормалізує вміст норадреналіну в гіпоталамусі щурів, посилюючи зниження дофаміну, пов'язане із запаленням, і практично не впливаючи на вміст серотоніну у гіпоталамусі. Виявлені зміни моноамінів у структурах голов-



ного мозку при больовому синдромі, що супроводжується запаленням, яке спостерігається при дії кеторолаку у тварин і реєструється на фоні анальгезії, вираженої різною мірою.

Кеторолак виявляв значний антиноцицептивний ефект як на моделі хронічного болю, так і на больовому синдромі при запаленні. Це виявлялося у відповідних змінах щодо контролю (див. табл. 3).

Отримані результати свідчать про значну реакцію моноамінергічних систем кори головного мозку та гіпоталамуса на вибрані види больового впливу. При цьому зміни з боку дофамін- і серотонінергічних систем мають однаковий напрям як при периферичній мононейропатії, так і при больовому синдромі запального генезу (зниження рівнів дофаміну та серотоніну). Причому в гіпоталамусі ці зміни більш виражені. Адренергічна система реагує зростанням рівня норадреналіну у вивчених структурах головного мозку при периферичній мононейропатії та зниженням рівня нейромедіатору при болю, індукованому запаленням. Вивчений анальгетик по-різному втручається у функціонування даних систем. При цьому практично не спостерігається залежності між анальгезуючою дією при даних видах патологічного стану та їх впливом на рівень вивчених нейромедіаторів. Вірогідний ефект на моделі, що ґрун-

тується на введенні флогогенного агента, можливо може бути пов'язаний із протизапальною дією кеторолаку (вплив на циклооксигеназу).

Таким чином, отримані дані свідчать про участь моноамінергічних механізмів у патогенезі болю різного генезу, як і за умов дії ненаркотичних анальгетиків.

Висновки

1. Вивчено реакцію моноамінергічних систем кори головного мозку та гіпоталамуса на вибрані види больового впливу. Показано, що зміни з боку дофамін- і серотонінергічних систем мають однаковий напрям при периферичній мононейропатії та больовому синдромі при запаленні.

2. Практично не спостерігається залежності між анальгезуючою дією кеторолаку при даних видах патологічного стану та його впливом на рівень вивчених нейромедіаторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. — М. : Изд-во Университета дружбы народов, 1991. — 248 с.

2. Зайцев А. А. Центральные адренопозитивные средства как представители нового класса неопиатных анальгетиков / А. А. Зайцев // Фармакология и токсикология. — 1991. — Т. 54, № 1. — С. 4-8.

3. Кай Бруне. Нестероидные противовоспалительные средства как анальгетики / Бруне Кай // Pharmaceuticum. — 1995. — № 1. — С. 5-7.

4. Влияние клонидина на потенциалзависимые натриевые токи сенсорных нейронов / И. Е. Катина, Б. В. Крылов, Р. С. Хрусталева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т. 139, № 1. — С. 44.

5. Каннер Р. Секреты лечения боли / Рональд М. Каннер ; пер. с англ. ; под ред. А. М. Овечкина. — М. : «Издательство БИНОМ», 2006. — 400 с.

6. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2002. — 640 с.

7. Чурюканов В. В. Нейрохимический анализ и фармакологическая регуляция кортикофугальных механизмов контроля ноцицептивных сигналов в афферентных путях / В. В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 19-23.

8. Шатиркіна Т. В. Катехоламінергічні механізми знеболюючої дії неопіоїдних анальгетиків : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : 14.03.05 / Т. В. Шатиркіна. — К., 2002. — 20 с.

9. Aubin N. Aspirin and salicylate protect against MPTP — induced dopamine depletion in mice / N. Aubin, O. Curet, A. Deffois // J. of Neurochem. — 1998. — Vol. 71, N 4. — P. 1635-1642.

10. Goodman A. The pharmacological basis of Therapeutic / A. Goodman, L. Gilman. — 9th ed. — N. Y. : McGraw-Hill, 1996. — Ch. 27. — P. 836-932.

11. Jazati F. The "tonic" pain related behaviour seen in mononeuropathic rats is modulated by morphine and naloxone / F. Jazati, G. Guilbaud // Pain. — 1991. — Vol. 44. — P. 97-102.

12. Randall L. O. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue // L. O. Randall, J. J. Sallitto // Arch. Intern. Pharmacodyn. et Therap. — 1966. — Vol. 159, N 2. — P. 310-316.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

